



TITLE:

Studies on marine sphingophosphonolipids as new food ingredients(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Tomonaga, Nami

CITATION:

Tomonaga, Nami. Studies on marine sphingophosphonolipids as new food ingredients. 京都大学, 2019, 博士(農学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21804>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により全文は2021-06-14に公開

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	友永 奈美
論文題目	Studies on marine sphingophosphonolipids as new food ingredients (新規食品素材としての海産物由来スフィンゴホスホノ脂質に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>スフィンゴ脂質とは、長鎖アミノアルコールであるスフィンゴイド塩基に脂肪酸がアミド結合したセラミドを共通骨格とする脂質の総称であり、極性基の違いによって様々な種類が存在する。主に細胞膜の構成成分として、真核生物と一部の原核生物に広く存在していることから、スフィンゴ脂質はほとんどの食品素材に含まれている。畜産物には極性基がホスホコリンであるスフィンゴミエリンが主に含まれ、農産物にはグルコースが結合したグルコシルセラミドなどが含まれており、我々はこれらを日常的に摂取している。近年、スフィンゴ脂質の食品機能性が注目されており、経口摂取による皮膚バリア機能改善作用なども報告されている。一方、海産物のスフィンゴ脂質には、炭素原子とリン原子の共有結合を有するC-P化合物を極性基とするスフィンゴホスホノ脂質が存在し、主要なものとしてはセラミドアミノエチルホスホン酸 (CAEP) が挙げられる。CAEPのスフィンゴイド塩基としては、畜産物に主要な直鎖モノエン型 (d18:1) や農産物に見出されるジエン型 (d18:2) 以外にも、トリエン型の奇数炭素鎖 (d19:3) が多く存在していることが特徴的である。CAEPはイカや貝などなじみの深い食品にも多く含まれているが、これまで食品成分としての評価はほとんどなされてこなかった。CAEPはイカの身だけでなく皮にも多く含まれているが、食品加工において皮は廃棄されることが少なくない。本論文は、未利用海産物資源の有効活用を目指し、海産物由来スフィンゴホスホノ脂質の新規食品素材としての可能性を探るため、イカ皮由来CAEPの消化管吸収特性と食品機能性の解明を試みたものであり、以下のように要約される。</p>			
<p>1. 消化について調べるために、イカの皮から調製したCAEPをICRマウスの小腸粘膜ホモジネートと37℃で反応させ、CAEPの残存量と分解産物であるセラミドとスフィンゴイド塩基の生成量を経時的に測定した。その結果、アルカリ性スフィンゴミエリナーゼの至適条件下 (pH9.0) において、CAEPはスフィンゴミエリンと同様に速やかに分解され、分解産物であるセラミドやスフィンゴイド塩基が生成した。一方、小腸管腔内を模した中性条件下 (pH7.2) では、スフィンゴミエリンの分解は緩やかとなったが、CAEPはpH9.0の場合とほぼ同様に速やかに分解された。このことから、アルカリ性スフィンゴミエリナーゼ以外にも、CAEPの分解に関与する消化酵素が存在する可能性が示唆された。また、ICRマウスにCAEPを経口投与したところ、小腸内でスフィンゴイド塩基が生成したことから、個体レベルにおけるCAEPの消化も確認された。これらの結果から、経口摂取されたCAEPが消化管内で構成要素にまで消化されることを初めて見出した。</p>			
<p>2. ラットリンパ管カニューレ法を用いて、リンパ経路を介したCAEPの吸収について評価した。胃に挿入したカニューレからエマルジョン化したCAEPを投与し、胸管カニューレからリンパ液を経時的に採取した。得られたリンパ液の解析を行ったところ、投与後6時間において、CAEP由来スフィンゴイド塩基であるd19:3とd16:1の吸収率は、遊離型としてそれぞれ0.009 ± 0.001%と0.023 ± 0.004%、複合スフィンゴ脂質を含めた総スフィンゴイド塩基としてそれぞれ0.25 ± 0.05%と1.46 ± 0.15%であった。さらに、内因性としても存在するd18:1の吸収率については、ベースラインからの増加量として算出し、遊離型として0.052 ± 0.007%、総スフィンゴイド塩基として6.1 ± 0.3%であることを示した。これらの値は、以前の報告における他のスフ</p>			

インゴ脂質の吸収率と同等以上であった。これらの結果から、CAEP由来スフィンゴイド塩基の一部は、リンパ経路を介して生体内に吸収されることが、そのほとんどが複合スフィンゴ脂質としてリンパ液中に存在していることが明らかとなった。さらに、CAEP由来スフィンゴイド塩基とCAEPには含まれていない脂肪酸から構成されるセラミドがリンパ液から検出されたことから、吸収されたCAEPの一部は、体内で他のスフィンゴ脂質に再合成されることが強く示唆された。

3. アトピー性皮膚炎様マウスを用いて、CAEPの経口摂取が皮膚機能に与える影響を評価し、その作用機序について皮膚のセラミドに着目して解析した。ヘアレスマウスにマグネシウム欠乏飼料であるHR-AD飼料を11週間自由摂取させ、アトピー性皮膚炎様の症状を引き起こした。その後、0.1%CAEPまたは0.1%トウモロコシ由来グルコシルセラミドを含む試験飼料を自由摂取させ、皮膚性状の経時変化を測定した。アトピー性皮膚炎様マウスの皮膚では、皮膚バリアの指標（経皮水分蒸散量や角層水分量など）が悪化したが、CAEP摂取によって、これらの回復が促進された。この効果は、これまでに報告されているグルコシルセラミドの効果と比べて、同等以上であった。また、深く形成されたシワや肥厚化した表皮もCAEP摂取によって有意に改善された。このとき、表皮に含まれるタンパク質結合型セラミド量の増加と、その合成に関連する遺伝子の発現促進が確認された。これらの結果から、CAEP経口摂取による皮膚バリア機能改善促進作用が明らかとなり、その作用メカニズムとして、表皮のタンパク質結合型セラミド合成の亢進が寄与する可能性が示された。

以上のように、本論文によって、海産物に含まれるスフィンゴホスホノ脂質であるCAEPが経口摂取されると、セラミドを経てスフィンゴイド塩基へと消化され、その一部はリンパ経路を介して生体内へと吸収されることが初めて明らかとなった。さらにCAEPの経口摂取によって、表皮のタンパク質結合型セラミドの合成が亢進され、皮膚バリア機能が改善することが示された。本論文の成果から、C-P化合物であるスフィンゴホスホノ脂質は、他のスフィンゴ脂質とほぼ同様に消化管から吸収され、機能性を発揮することが初めて明らかとなった。これまで食品としての評価がほとんどなされていなかったスフィンゴホスホノ脂質について、新規機能性食品素材としての可能性が示されたことから、今後の有効活用が期待される。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

スフィンゴ脂質の食品機能性が注目されており、これまでも様々な研究がなされている。しかしながら、その作用メカニズムには不明な点が多く残されている。さらに、海産物に特徴的なスフィンゴホスホノ脂質については、これまでに食品成分としてほとんど評価されていない。本論文は、イカ皮に多く含まれているCAEPに注目して、その消化と吸収を初めて明らかにし、さらに皮膚機能への効果とその作用メカニズムを示したものである。成果として評価できる点は以下の通りである。

1. CAEPの消化過程において、極性基が加水分解されてセラミドを生じることや、さらにスフィンゴイド塩基にまで分解されることを初めて明らかにした。また、小腸上皮に発現しているスフィンゴ脂質消化酵素であるアルカリ性スフィンゴミエリナーゼ以外にも、CAEPの消化に関わる酵素が存在する可能性を示した。
2. CAEPの消化管吸収について、ラットを用いたリンパ管カニューレ法により評価を行い、CAEPの構成要素であるスフィンゴイド塩基は、リンパ経路を介して体内に吸収されることを初めて明らかにした。さらに吸収されたスフィンゴイド塩基は、体内で他の複合スフィンゴ脂質に再合成される可能性を示した。
3. CAEPの食品機能性について、アトピー性皮膚炎様マウスを用いた評価を行い、CAEPの経口摂取が皮膚バリア機能の改善作用を示すことを初めて見出した。さらにその作用メカニズムとして、表皮のタンパク質結合型セラミドの合成促進が重要であることを示した。

以上のように、本論文の成果は、未活用な海産物資源といえるCAEPについて、新たな食品機能性素材としての用途開発への道を開くものであり、海洋生物生産利用学、水産化学、食品機能学、脂質栄養学の発展に寄与するところが多い。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成31年1月11日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）